

0-771833

На правах рукописи



КУСТОВА Татьяна Петровна

**АРЕНСУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ,
АРЕНКАРБОГИДРАЗИДОВ И АМИНОКИСЛОТ:
ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ РЕАГЕНТОВ И ЭФФЕКТЫ СРЕДЫ**

02.00.03 – органическая химия

02.00.04 – физическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук**

Иваново – 2008

Работа выполнена на кафедре органической и биологической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановский государственный университет».

Научный консультант доктор химических наук, профессор
Клюев Михаил Васильевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Алов Евгений Михайлович

доктор химических наук
Балакин Константин Валерьевич

доктор химических наук, профессор
Макаров Сергей Васильевич

Ведущая организация

Институт химии растворов Российской академии наук, г. Иваново

Защита состоится «6» октябре 2008 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.063.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 7

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановский государственный химико-технологический университет» по адресу: 153000 г. Иваново, пр. Ф. Энгельса, д. 10

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000438349

Автореферат разослан «28» 08 2008 г.

Ученый секретарь совета

Хелевина О. Г.

Актуальность работы. Установление взаимосвязи строения веществ и их реакционной способности относится к приоритетным направлениям развития химии. Предметом данной работы является реакционная способность аминов разных классов (ароматических, жирноароматических, α -аминокислот и аренкарбогидразидов) в аренсульфонилировании функциональными производными ароматических сульфоновых кислот. Интерес к экспериментальным и теоретическим исследованиям в области реакций ацильного переноса, к которым относится аренсульфонилирование аминов, обусловлен широким использованием продуктов этой реакции в качестве красителей, а также мономеров в синтезе полимеров, обладающих рядом ценных свойств: термостойкостью и гидролитической устойчивостью в щелочных средах. Другая важная сфера их использования – фармакология и медицина. В настоящее время в клинической практике применяется более 50 сульфамидных препаратов для лечения и профилактики бактериальных инфекций, соединения данного класса также проявляют диуретические, антигипертензивные и др. свойства. Сульфонилзамещенные азотсодержащие системы относятся к «привилегированным структурам» в ряду объектов QSAR («Quantitative Structure – Activity Relationship»), активно создаются и тестируются на биологическую активность комбинаторные библиотеки сульфамидов, насчитывающие десятки тысяч веществ. Отмечается возросший интерес к исследованию механизма образования связи $N-S$ в биологических объектах, что связано с доказательством важной роли производных ароматических сульфоновых кислот в ингибировании ферментов. Сложившиеся в 80–90-е годы прошлого столетия классические представления о механизме нуклеофильного замещения у атома сульфонильной серы получили развитие на основе данных кинетических исследований сольволиза функциональных производных ароматических сульфокислот и квантовохимического моделирования гидролиза бензолсульфонилхлорида. Вместе с тем, систематического изучения кинетических закономерностей и механизма аминолита ароматических сульфонилхлоридов в полярных средах (органических и водно-органических) до настоящего времени не проводилось.

Одним из важных аспектов данной работы является направленный поиск дескрипторов реакционной способности аминов в аренсульфонилировании и использование данных кинетического эксперимента для создания устойчивых QSPR («Quantitative Structure – Property Relationship»)-моделей, позволяющих прогнозировать константы скоростей рассматриваемых реакций.

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ, проводимых ГОУ ВПО «Ивановский государственный университет» по теме «Кинетика и механизм реакций в растворах», и на разных этапах была поддержана грантами: Научно-технической Программы Министерства образования РФ «Научные исследования высшей школы в об-

ласти химии и химических продуктов» (т. п. 003) (2001 г.); Программы Министерства образования и науки РФ «Развитие механизмов интеграции Ивановского государственного университета и Института проблем химической физики РАН» (проект 2.2.1.1.7181) (2006–2008 гг.).

Цель работы: проведение систематических исследований реакционной способности аминов разных классов в аренсульфонилировании в жидкой фазе, направленных на получение количественных закономерностей и развитие теоретических представлений о механизме данных процессов.

Для достижения цели исследования в работе решались следующие задачи:

- изучение кинетических закономерностей реакций ароматических и вторичных жирноароматических аминов, аренкарбогидразидов, а также α -аминокислот с хлорангидридами и дихлорангидридами сульфоновых и дисульфоновых кислот рядов бензола и нафталина (в рамках 8 реакционных серий) в индивидуальных и смешанных (органических и водно-органических) растворителях в политермических условиях;
- получение многопараметровых корреляционных уравнений, позволяющих прогнозировать константы скоростей изученных процессов при варьировании характеристик среды и заместителей в реагентах;
- направленный поиск дескрипторов реакционной способности аминов и сульфонилхлоридов на основе анализа литературных данных об экспериментальных исследованиях их молекулярной структуры, а также с использованием собственных результатов квантовохимического расчета геометрических, электронных и энергетических параметров молекул реагентов;
- теоретическое изучение механизма аренсульфонилирования аминов на примере модельной реакции глицина с бензолсульфонилхлоридом на основе расчета поверхности потенциальной энергии реакции в газовой фазе.

Научная новизна. Впервые проведено систематическое исследование ацилирования ароматических аминов и аренкарбогидразидов хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот в растворителях различной природы и состава. Получены трехпараметровые корреляционные уравнения для количественного учета совместного влияния заместителей в реагентах и растворителя на константу скорости реакции. Показано, что эмпирический параметр растворителя S , учитывающий сольватацию функциональных групп реагентов, может рассматриваться в качестве дескриптора межмолекулярных взаимодействий наряду с традиционными дескрипторами этого класса – постоянными заместителей Гаммета. Доказано, что установленные многопараметровые корреляции между константами скоростей аренсульфонилирования аминов, параметрами растворителей S и константами заместителей в реагентах можно использовать для прогнозирования первых стадий поликонденсации арендиаминов с дихлорангидридами ароматических дисульфоновых кислот в полярных органических растворителях.

Установлены количественные закономерности влияния состава смешанного растворителя на константы скоростей реакций с участием аренаминов и аренкарбогидразидов.

Впервые изучена реакционная способность двужадерных мостиковых дисульфонилхлоридов в реакции с анилином и определены эффективные величины активационных параметров этих процессов.

Выполнен сравнительный анализ реакционной способности сульфонилхлоридов и дисульфонилхлоридов нафталинового ряда в реакции с анилином и бензгидразидом. Показано, что в проявлении электронных эффектов заместителей в ароматических системах в случае дисульфонилхлоридов бензола и нафталина наблюдаются общие закономерности.

Доказана целесообразность совмещения синтеза вторичных жирноароматических аминов методом гидрогенизационного аминирования алифатических альдегидов ароматическими аминами с получением их сульфонильных производных. Совмещение процессов позволяет сократить число стадий получения соответствующих сульфамидов, т. к. при этом не нужно проводить выделение и дополнительную очистку амина. Установлено, что аренсульфонилирование анилинов протекает существенно быстрее по сравнению с их *N*-алкилированными производными, что, по-видимому, связано с экранированием реакционного центра амина алкильным радикалом и созданием стерических препятствий для ацильного переноса.

Впервые изучена реакционная способность алифатических α -аминокислот в ацилировании 3-нитробензолсульфонилхлоридом в водном 1,4-диоксане и водном пропан-2-оле. Установлено, что при использовании в качестве ацилирующего агента хлорангидрида аренсульфоновой кислоты величина константы скорости бимолекулярной реакции \approx в 100 раз ниже, чем в случае хлорангидрида бензойной кислоты.

Показано, что основанный на методологии QSPR подход позволяет корректно прогнозировать кинетические закономерности аренсульфонилирования аминов разных классов при использовании дескрипторов межмолекулярных взаимодействий, а также таких дескрипторов электронной структуры молекул реагентов, как энергии граничных молекулярных орбиталей (МО), вклады атомных орбиталей (АО) азота и серы в граничные МО, заселенности $2p_z$ -орбиталей атома азота и др.

Квантовохимическое моделирование аренсульфонилирования глицина бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе показало, что реакция протекает путем фронтальной атаки сульфонильного центра молекулой глицина по классическому S_N2 -механизму без образования интермедиатов с единственным переходным состоянием.

Научная и практическая значимость. Новые научные результаты фундаментального характера, представленные в диссертации, вносят существенный вклад в развитие теоретических представлений о реакционной способности аминов и функциональных производных ароматических сульфоновых

кислот. Изложенные в работе представления о механизме замещения у сульфонильного центра в ходе аминоллиза аренсульфонилхлоридов развивают теорию нуклеофильной реакционной способности, а также способствуют пониманию особенностей образования связи $N-S$ в живых системах. Поэтому некоторые из полученных в работе результатов исследования реакционной способности аминов и α -аминокислот были использованы при написании учебных пособий по биохимии и биотехнологии¹.

Результаты выполненных в работе систематических исследований кинетики аренсульфонилирования аминов полезны для совершенствования технологии синтеза практически важных продуктов: термостойких и устойчивых к гидролизу полимеров, красителей, фармацевтических препаратов. Разработан кинетический метод анализа примеси гидразина в аренкарбогидразидах, имеющий прикладное значение.

Созданные на основе экспериментальных кинетических данных и дескрипторов разных уровней устойчивые QSPR-модели обладают хорошими прогностическими свойствами и позволяют предсказывать константы скоростей реакций, диапазон изменения которых в рамках изученных реакционных серий составляет от трех до пяти порядков. Использование таких моделей существенно облегчит проведение QSAR-исследований на стадии построения комбинаторных библиотек сульфамидов, т. к. позволит проводить реакции в оптимальных условиях (температура, растворитель) и тем самым значительно снизит финансовые и временные затраты.

Апробация работы. Результаты исследований были доложены и обсуждены на Всесоюзном совещании «Механизмы реакций нуклеофильного замещения и присоединения» (Донецк, 1991), V Всесоюзном совещании «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 1991), III Российской конференции «Химия и применение неводных растворов» (Иваново, 1993), конференции «Биологически активные соединения: способы получения, промышленный синтез и применение» (Пенза, 1995), 19-й Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1995), VI, VII, VIII и X Международных конференциях «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Иваново, 1995, 1998, 2001, Суздаль, 2007), I Региональной межвузовской конференции «Актуальные проблемы химии, химической технологии и химического образования»

¹ Кустова, Т. П. Биологическая химия и молекулярная биология: учеб. пособие. Рекомендовано УМО по классическому университетскому образованию / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова. - 3-е изд. перераб. и доп. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2007. - 108 с.; Кустова, Т. П. Введение в биотехнологию: учеб. пособие / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2007. - 140 с.: ил.; Кустова, Т. П. Практикум по основам биохимии: учеб. пособие. Рекомендовано УМО по химико-технологическому образованию / Т. П. Кустова, Е. А. Крахмалева; под ред. О. А. Голубчикова. - СПб: Изд-во НИИ Химии СПбГУ, 1998. - 84 с.

(Иваново, 1996), I и II Международных научно-технических конференциях «Актуальные проблемы химии и химической технологии» (Иваново, 1997, 1999), I и II Региональных конференциях молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем (Крестовские чтения)» (Иваново, 2006, 2007), IX научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006), III школе-семинаре «Квантовохимические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2007), 5-й Всероссийской конференции «Молекулярное моделирование» (Москва, 2007), 4th Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources (Moscow, 2007), 3-м съезде фармакологов России «Фармакология – практическому здравоохранению» (С-Петербург, 2007), на ежегодных научных конференциях преподавателей и сотрудников ИвГУ (1989–2008).

Публикации. Основное содержание диссертации опубликовано в 75 работах: 1 монографии, 1 обзоре, 32 статьях, а также в материалах тезисов докладов научных конференций.

Вклад автора. Автору диссертации принадлежат постановка целей и задач исследования; определение путей и методов их достижения; экспериментальное изучение реакционной способности аминов, выполненное лично или совместно с аспирантами (Стерликовой И. О., Сундеевой Н. А., Щегловой Н. Г.) и студентами-дипломниками ИвГУ под руководством и при непосредственном участии автора; математическая обработка, анализ и обобщение результатов экспериментов; выводы по работе. Обсуждение разделов диссертации проведено совместно с научным консультантом докт. хим. наук, проф. Ключевым М. В. Особую признательность автор выражает своему учителю докт. хим. наук, проф. Курицыну Л. В. за поддержку и помощь в выполнении работы.

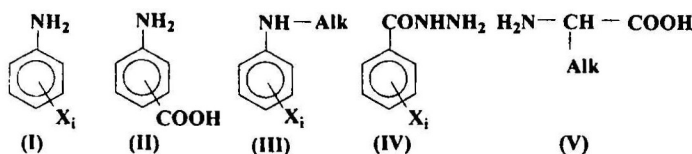
Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Материалы работы изложены на 300 страницах машинописного текста и содержат 80 таблиц, 43 рисунка. Список цитируемой литературы включает 448 наименований отечественных и зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Современные подходы к решению проблемы «структура – свойство». Методология QSPR («Quantitative Structure – Property Relationship»). Кратко изложены основные принципы QSPR/QSAR-моделирования. Представлена классификация дескрипторов, особое внимание уделено дескрипторам электронной структуры молекул и дескрипторам межмолекулярных взаимодействий, которые были использованы для описания реакционной способности аминов в аренсульфонилировании.

Глава 2. Особенности структуры реакционных центров в аренсульфонилировании аминов. Аренсульфонилирование аминов является частным случаем их *N*-ацилирования и относится к реакциям нуклеофильного замещения на атоме тетраординированной шестивалентной серы.

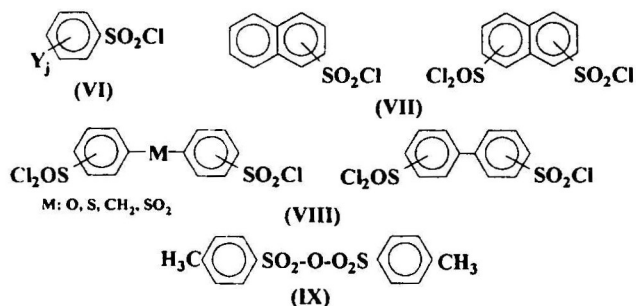
В качестве объектов исследования в настоящей работе выбраны амины,



принадлежащие к различным классам органических соединений: ароматические —

анилин и его замещенные в бензольном ядре (I), в том числе аминобензойные кислоты (II), жирноароматические (*N*-алкилированные анилины) (III), аренкарбогидразиды (IV), алифатические α -аминокислоты (V): X_1 — заместитель в ароматическом кольце амина.

В качестве ацилирующих агентов изучены: бензолсульфонилхлорид и его



монозамещенные в бензольном ядре (VI), хлорангидриды и дихлорангидриды сульфоновых и дисульфоновых кислот нафталинового ряда (VII), двухядерные мостиковые дисульфонилахлориды (VIII),

ангидрид *n*-толуолсульфоновой кислоты (IX). Здесь Y_j — заместитель в фенильном кольце сульфонилахлорида.

Кинетические закономерности аренсульфонилирования аминов и механизм этих процессов в значительной мере определяются строением реагирующих молекул и, в первую очередь, их реакционных центров — амина- и сульфонильной групп. Во второй главе проанализированы представленные в литературе данные по структуре молекул реагентов, полученные как в ходе эксперимента (газовая электронография (ГЭ), микроволновая спектроскопия (МВ), рентгеноструктурный анализ (РСА) и др.), так и путем квантовохимических расчетов параметров этих молекул полуэмпирическими и неэмпирическими методами. Обобщены результаты проведенных нами *ab initio*-расчетов геометрических, электронных и энергетических характеристик молекул ряда аминов, вовлеченных в кинетическое исследование.

В разделе 2.1 проведено сопоставление геометрических характеристик экспериментально исследованных производных ароматических сульфоновых кислот: бензолсульфонилхлорида, *n*-метилзамещенных бензолсульфонилга-

логенидов и 1,3-бензолдисульфонилхлорида (1,3-БДСХ). Для бензолсульфонилхлорида и его *мета/пара*-замещенных характерно ортогональное положение проекции связи S—Cl относительно плоскости бензольного кольца, величины межъядерных расстояний и валентных углов в сульфонильном центре мало отличаются между собой. Барьер вращения SO₂Cl-группы довольно высок (в случае 1,3-БДСХ он составляет 24 кДж моль⁻¹), что указывает на структурную жесткость этого реакционного центра.

При аминоллизе аренсульфонилгалогенидов в зависимости от различных факторов реализуется несколько типов механизмов нуклеофильного замещения у сульфонильного центра. Среди них наиболее вероятными и кинетически трудно различимыми являются бимолекулярные механизмы: согласованный S_N2 и несогласованный S_AN. К числу маловероятных относят мономолекулярный ионизационный S_N1-механизм, а также механизм одноэлектронного переноса (SET-механизм), причем реализация последнего в нуклеофильном замещении у атома серы сульфогруппы признается узким кругом исследователей и является предметом научных дискуссий. В последующих разделах работы представлены результаты экспериментального и теоретического изучения аминоллиза функциональных производных ароматических сульфоновых кислот, свидетельствующие в пользу S_N2-механизма.

Раздел 2.2 посвящен рассмотрению особенностей молекулярной структуры аминов разных классов. Анализ литературных источников показал, что при переходе от алифатических к жирноароматическим и ароматическим аминам наблюдаются существенные изменения в геометрическом строении нуклеофильного реакционного центра (NH₂-группы) и его ближнем окружении, которые связаны, по-видимому, с сопряжением неподеленной пары электронов атома азота с π-электронной системой ароматического кольца. Особое внимание уделено экспериментальным и теоретическим исследованиям структуры аминокислот, которые являются мономерами природных белков.

Для учета особенностей строения были выбраны наиболее простые представители аминов разных классов, включая аммиак (табл. 1), и выполнен квантовохимический расчет их структурных, электронных и энергетических параметров (HF/6-31G**). Построение моделей молекул осуществлялось на базе имеющихся в литературе данных о геометрических характеристиках наиболее устойчивых конформеров. С целью корректной оценки вкладов атомных орбиталей (АО) азота в высшую занятую молекулярную орбиталь (ВЗМО) аминов строго контролировалось направление оси *z* в локальной системе координат, проходящей через атом азота. В случае аммиака и алифатических аминов ось *z* всегда была направлена в сторону неподеленной пары электронов атома азота, а в молекулах анилина и *N*-метиланилина – перпендикулярно плоскости ароматического кольца.

Таблица 1. Структурные, электронные и энергетические характеристики молекул некоторых аминов (HF/6-31G)**

Характеристики молекул	NH ₃	CH ₃ NH ₂	α-Аминокислоты			C ₆ H ₅ -NH-CH ₃	C ₆ H ₅ NH ₂
			Gly	L-α-Ala	L-Val		
q(N), а.е.з.	-0.7894	-0.7020	-0.6888	-0.6848	-0.6972	-0.7679	-0.8026
E _{взмо.} , eV	-11.376	-10.408	-10.751	-10.656	-10.578	-7.407	-7.538
E _{НСМО} , eV	6.165	6.286	5.120	5.092	5.151	4.233	4.221
C(2p _z)*	0.5502	0.5031	0.4587	0.4566	0.4109	0.3232	0.3003
C(2p _z ')	0.4779	0.4570	0.4262	0.4149	0.3688	0.3363	0.3193
φ(2p _z)**	0.9615	0.9682	0.9705	0.9839	0.9534	1.027	1.0183
φ(2p _z ')	0.8238	0.7720	0.7723	0.7884	0.7343	0.7866	0.8337
r(N-H), Å	1.001	1.000	0.999	1.000	1.000	0.990	0.986
∠HNH, град	107.6	107.2	107.3	107.6	108.2	∠HNC _{Me} = 118.0	118.1
∠HNC, град	—	110.9	111.4	111.1	111.1	∠HNC _{Ar} = 117.5	121.0

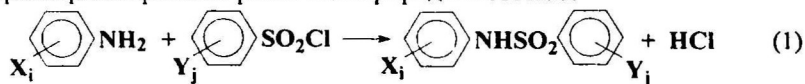
* Коэффициенты при валентно расщепленных АО атома азота в ВЗМО.

** Заселенности валентно расщепленных АО атома азота.

Результаты расчета (табл. 1) показывают, что изменение окружения атома азота существенно сказывается на величинах валентных углов в аминогруппе, а длина связи N-H в аминах изменяется мало и составляет около 1 Å. Заряд на атоме азота (по Малликену) мало изменяется в ряду аминов и составляет около -0.80 а.е.з. Данные расчетов свидетельствуют о том, что у всех рассмотренных соединений вклад 2p_z-орбитали в ВЗМО существенно превышает вклады других орбиталей. Можно предположить, что реакционная способность аминов в N-ацилировании должна определяться такими свойствами 2p_z-орбитали как ее вклад в ВЗМО(C(2p_z)) и заселенность (φ(2p_z)). Справедливость данного предположения в дальнейшем получила экспериментальное подтверждение.

Глава 3. Реакционная способность ароматических аминов в аренсульфонилировании в органических и водно-органических средах.

Обсуждено влияние структуры реагентов и свойств среды на скорость реакции ароматических аминов с хлорангидридами аренсульфоновых кислот (1) в полярных растворителях различной природы и состава.



В работах Савеловой В. А. показано, что в неполярных растворителях рассматриваемая реакция протекает по двум потокам: некаталитическому и

каталитическому. В качестве катализатора может выступать как вторая молекула исходного амина, так и его галогеноводородная соль, а также образующийся в ходе процесса сульфамид (2). Кинетическое уравнение имеет вид

$$-\frac{dc}{d\tau} = (k + k_a c_a + k_{ca} c_{ca} + k_c c_c) c_a c, \quad (3)$$

где k (л·моль⁻¹·с⁻¹) – константа скорости бимолекулярного взаимодействия амина и сульфонилхлорида; k_a , k_{ca} и k_c (л²·моль⁻²·с⁻¹) – константы скорости процессов, отражающих катализ исходным амином, образующимся сульфамидом и галогеноводородной солью амина; c_a , c_{ca} , c_c и c – текущие концентрации аренамина, аренсульфанилида, соли амина и хлорангидрида; τ – время. В полярных средах (органических и водно-органических) каталитические потоки не наблюдаются, и скорость реакции (1) описывается кинетическим уравнением второго порядка.

На скорость реакции ароматических аминов с аренсульфонилхлоридами оказывают влияние заместители в аренамине (X_i) и ацилирующем агенте (Y_j), а также природа и состав растворителя. Анализ литературных данных и результаты наших исследований показали, что влияние заместителя X_i в ароматическом амине ($X_iC_6H_4NH_2$) и заместителя Y_j в аренсульфонилхлориде ($Y_jC_6H_4SO_2Cl$) количественно описываются уравнением Гаммета. Чувствительность реакции (1) к структуре амина в зависимости от природы среды варьируется в интервале $\rho = -(1.66 \div 2.90)$. В случае сульфонилхлорида наблюдается противоположная зависимость k от природы заместителя ($\rho' = 0.75 \div 1.70$). С целью уточнения влияния природы уходящей группы на скорость аминотриазирования производных аренсульфоновых кислот в полярных органических средах нами выполнены кинетические исследования реакции анилина (а также его 4-Cl и 4-CH₃-замещенных) с ангидридом *n*-толуолсульфоновой кислоты в метилэтилкетоне и ацетонитриле в политермических условиях. Сопоставление реакционной способности производных *n*-толуолсульфоновой кислоты ($n-CH_3C_6H_4SO_2L$, где L – уходящая группа) по отношению к анилину в метилэтилкетоне и нитробензоле показало, что константа скорости реакции с участием ангидрида ($L = n-CH_3C_6H_4SO_2O$) в 30 раз выше, чем в случае бромангидрида ($L = Br$), и в 500–1000 раз больше, чем в случае сульфонилхлорида ($L = Cl$). Повышение скорости разрыва связи S–L при переходе от хлорангидрида *n*-толуолсульфокислоты к ангидриду, очевидно, связано со стабилизацией уходящей группы за счет электронных эффектов и эффектов сольватации и подтверждает предположения, высказанные в ряде литературных источников, что разрыв связи S–L происходит в лимитирующей скорости стадии.

В разделе 3.2 обсуждаются эффекты среды в ацилировании аренаминов. Показано, что природа растворителя является важным фактором, влияющим на скорость реакции (1). Интервал изменения константы скорости ацилирования анилина бензолсульфонилхлоридом (БСХ) охватывает пять порядков: от

$6.9 \cdot 10^{-5}$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в этилацетате до 4.63 л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ в воде. Среди неводных растворителей выделяются *N,N*-ДМАА, *N,N*-ДМФА и триамид гексаметилфосфорной кислоты (ГМФТА), в которых наблюдаются наибольшие значения константы скорости. Их ускоряющее воздействие на реакцию (1), по-видимому, связано с образованием существенно более реакционноспособных по сравнению с несольватированными молекулами комплексов с молекулами реагентов. Каталитическое влияние ГМФТА, а также диметилсульфоксида (ДМСО) было изучено на примере реакции анилина с 3-нитробензолсульфонилхлоридом (3-НБСХ) в метилэтилкетоне в широком диапазоне концентраций катализатора. Зарегистрирован существенный рост k при переходе от чистого метилэтилкетона к одномолярному раствору катализатора в нем: в ~ 20 раз в случае ДМСО и почти в 200 раз в присутствии ГМФТА. С целью сопоставления каталитической активности ДМСО и ГМФТА с влиянием известных катализаторов ацилирования – третичных аминов и пиридина – изучена кинетика реакции анилина с 3-НБСХ в присутствии триэтиламина, трибутиламина, трибензиламина и пиридина (табл. 2).

Таблица 2. Кинетические характеристики реакции анилина с 3-НБСХ в метилэтилкетоне в присутствии каталитических добавок ($c^0_{kt} = 0.01$ моль·л $^{-1}$)

Каталит. добавка	k_{298} , л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$	K_{kt}^* , л 2 ·моль $^{-2}$ ·с $^{-1}$	Каталит. добавка	k_{298} , л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$	K_{kt} , л 2 ·моль $^{-2}$ ·с $^{-1}$
Триэтиламин	2.15 ± 0.10	214.3	ГМФТА	0.023 ± 0.001	1.7
Трибутиламин	1.41 ± 0.03	140.6	ДМСО	0.012 ± 0.001	0.6
Трибензиламин	0.75 ± 0.02	74.0	<i>N,N</i> -ДМАА	0.007	0.06
Пиридин	0.630 ± 0.008	62.4			

* $K_{kt} = (k - k_0)/C^0_{kt}$, где $k_0 = 6.4 \cdot 10^{-3}$ л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$ – константа скорости некаталитической реакции в метилэтилкетоне

Результаты наших исследований указывают на то, что ДМСО и ГМФТА довольно сильно уступают в каталитическом влиянии на ацилирование анилина третичным аминам и пиридину, но являются более эффективными катализаторами по сравнению с *N,N*-ДМАА.

Количественная оценка эффектов среды в реакции (1) осуществлена с применением эмпирического параметра растворителя S , учитывающего сольватацию функциональных групп реагентов. Согласно принципу перекрестной корреляции, выражение для логарифма константы скорости реакции (1) может быть представлено в виде

$$\lg k = \lg k_{00} + \rho\sigma^- + \rho'\sigma + RS + q_{12}\sigma^-\sigma + q_{13}\sigma^-S + q_{23}\sigma S + q_{123}\sigma^-\sigma S, \quad (4)$$

где k_{00} – константа скорости реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом в стандартном растворителе (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$); σ^- и σ – постоянные заместителей в аренамине и аренсульфонилхлориде соответственно; R , ρ и ρ' – постоянные, учитывающие чувствительность реакции к влиянию растворителя, заместителя в ароматическом амине и аренсульфонилхлориде; q_{12} , q_{13} , q_{23} и q_{123} – постоянные при перекрестных членах; S – параметр растворителя, $S = \lg (k_{0j}/k_{00})$, k_{0j} –

константа скорости реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом в *j*-ом растворителе ($\text{л·моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$). В качестве стандартного растворителя был выбран метанол, т. к. в нем детально изучено влияние заместителей в реагентах на константу скорости реакции (1), которое легко поддается количественному описанию; кроме того, в наших исследованиях чаще других растворителей использовались спирты. Параметры *S* изученных растворителей представлены в табл. 3.

Таблица 3. Значения параметра растворителя $S = \lg(k/k_0)$
($k_0 = 6.86 \cdot 10^{-2} \text{ л·моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$)

Растворитель	<i>S</i>	Растворитель	<i>S</i>	Растворитель	<i>S</i>
Нитробензол	-2.57	Ацетофенон	-1.75	Бутанол	-0.46
Нитрометан	-0.77	Этилацетат	-3.00	<i>трет</i> -Бутанол	-0.61
Бензонитрил	-1.88	<i>N,N</i> -ДМАА	0.12	Пентанол	-0.57
Ацетонитрил	-0.96	Метанол	0	Гексанол	-0.66
Ацетон	-1.75	Этанол	-0.22	Гептанол	-0.67
Метилэтилкетон	-2.07	Пропанол	-0.35		

Расчет постоянных ρ , ρ' , R , q_{12} , q_{13} , q_{23} и q_{123} в уравнении (4) выполняли с использованием метода множественной линейной регрессии с доверительной вероятностью 95 %. Объем обучающей (тренировочной) выборки составил 100 значений констант скоростей реакции (1), определенных в наших работах и имеющихся в литературе. Было получено уравнение:

$$\lg k = (-1.16 \pm 0.01) - (2.15 \pm 0.04)\sigma^- + (1.09 \pm 0.03)\sigma + (1.00 \pm 0.01)S - (0.89 \pm 0.09)\sigma^-\sigma + (0.50 \pm 0.09)\sigma^-S - (0.18 \pm 0.05)\sigma S - (0.90 \pm 0.33)\sigma \sigma S, \\ r = 0.997, s = 0.084, n = 100. \quad (5)$$

Контрольная выборка содержала 40 значений *k* реакции (1). Среднее отклонение экспериментальных величин $\lg k$ от рассчитанных по уравнению (5) составило 0.11 лог. ед., что говорит о хороших прогностических свойствах полученной модели.

Помимо индивидуальных органических растворителей, кинетика реакции (1) была исследована в целом ряде многокомпонентных систем. Интерес к таким средам, во-первых, обусловлен невысокими скоростями реакции (1) в большинстве индивидуальных растворителей и необходимостью поиска сред, оказывающих ускоряющее воздействие на этот процесс. Во-вторых, смешанные растворители способны целенаправленно и мягко влиять на ход реакции. В-третьих, исследование зависимости скорости реакции от состава растворителя может дать полезную информацию для оценки реакционной способности отдельных молекулярных комплексов реагент – растворитель. В связи с этим изучена кинетика ацилирования *n*-толуидина монозамещенными бензолсульфонилхлоридами в пяти бинарных органических растворителях: *n*-пропанол – диоксан, в смесях пропан-2-ола с *n*-бутанолом, *трет*-бутанолом, нитрометаном и *N,N*-ДМАА; исследован также ряд трех- и четырехкомпонентных систем. Обнаружено, что зависимости констант скорости указан-

ных реакций от состава растворителя имеют разный характер: линейный, гиперболический, S-образный (рис. 1а), не изменяющийся при смене ацилирующего агента (рис. 1б), что указывает на определяющую роль специфической сольватации амина в реакции (1).

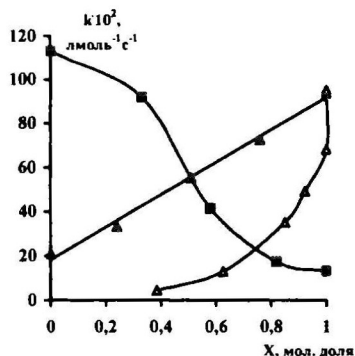


Рис. 1а. Зависимость константы скорости аренсульфонилирования *m*-толуидина 3-НБСХ (▲ – пропан-2-ол – нитрометан; △ – *n*-пропанол – 1,4-диоксан) и БСХ (■) в системе пропан-2-ол – *N,N*-ДМАА от мольной доли спирта в бинарном растворителе, 298 К

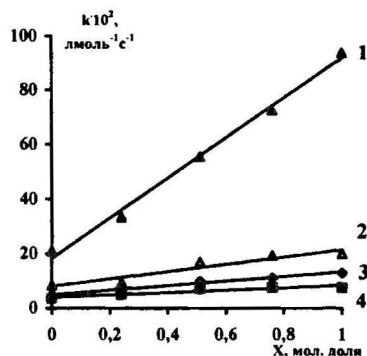


Рис. 1б. Зависимость константы скорости аренсульфонилирования *m*-толуидина аренсульфонилхлоридами ($Y_1C_6H_4SO_2Cl$) в системе пропан-2-ол – нитрометан (X – мольная доля пропан-2-ола): Y_1 : 3- NO_2 (1), 4- Br (2), H (3), 4- CH_3 (4), 298 К

Анализ литературных источников показал, что аминокгруппа в ароматических аминах способна выступать в качестве Н-донора и Н-акцептора. В первом случае образуются комплексы за счет водородной связи, во втором случае в образовании связи с атомом водорода участвует неподеленная пара электронов азота. Ароматическое кольцо в молекуле анилина также может выступать в качестве акцептора атомов Н. Для комплексов амина с молекулами специфически сольватирующих растворителей состава 1:1 и 1:2 константу скорости реакции (1) в бинарном растворителе можно представить уравнением: $k = k_1X_1 + k_2X_2 + k^E$, где k_1 и k_2 – константы скорости реакции в индивидуальных растворителях, X_1 и X_2 – мольные доли 1-го и 2-го компонентов бинарной системы, $k^E = k_{12}X_1X_2 + k_{12}'X_1X_2^2$ – «избыточная» константа скорости, характеризующая отклонение от аддитивности. Обработка экспериментальных данных в соответствии с предложенным подходом позволила получить уравнения для прогнозирования константы скорости k рассматриваемой реакции с погрешностью не выше 2–4 % (примеры таких зависимостей см. в табл. 4).

Таблица 4. Уравнения для расчета константы скорости реакции *n*-толуидина с монозамещенными бензолсульфонилхлоридами ($Y_jC_6H_4SO_2Cl$) в бинарных органических растворителях; 298 К

Y_j	Уравнения
Пропан-2-ол – <i>трет</i>-бутанол	
H	$k = (0.130 \pm 0.002)X_1 + 0.031X_2 - (0.048 \pm 0.006)X_1X_2$
4-Cl	$k = (0.200 \pm 0.002)X_1 + 0.062X_2 + (0.077 \pm 0.009)X_1X_2$
Пропан-2-ол – бутанол	
H	$k = (0.130 \pm 0.002)X_1 + (0.068 \pm 0.003)X_2 - (0.141 \pm 0.058)X_1X_2$
Пропан-2-ол – нитрометан	
4-CH ₃	$k = (0.069 \pm 0.002)X_1 + (0.037 \pm 0.001)X_2$
3-NO ₂	$k = (0.937 \pm 0.021)X_1 + (0.209 \pm 0.006)X_2$
Пропан-2-ол – <i>N,N</i>-ДМАА	
4-Cl	$k = (0.200 \pm 0.002)X_1 + (2.49 \pm 0.28)X_2 + (1.7 \pm 0.2)X_1X_2 - (4.8 \pm 0.2)X_1^2X_2$
4-NO ₂	$k = (1.44 \pm 0.01)X_1 + (18.2 \pm 0.8)X_2 - (24.6 \pm 0.2)X_1^2X_2$

Наши исследования кинетики аренсульфонилирования ароматических аминов в смешанных растворителях показали применимость уравнения (5) для предсказания k и в этих системах. В общем случае параметр S смешанных n -компонентных систем может быть определен двумя способами:

- 1) на основании констант скорости стандартной реакции (анилина с БСХ) в растворителе, принятом за стандартный (k_{00}), и констант скорости этой же реакции в смешанном n -компонентном растворителе (k_{0n}): $S = \lg(k_{0n}/k_{00})$;
- 2) по уравнению

$$k_n = \sum_{i=1}^n k_i X_i + k_n^E, \quad (6)$$

где k_i – константа скорости реакции в i -том индивидуальном растворителе, X_i – мольная доля компонента растворителя, k_n^E – избыточная константа скорости реакции в многокомпонентном растворителе. Было показано, что

$$k_n^E \approx \sum_{i=1}^{n(n-1)/2} k_2^E, \quad (7)$$

k_2^E – избыточная константа скорости для бинарных смесей. Тогда

$$k_n = \sum_{i=1}^n k_i X_i + \sum_{i=1}^{n(n-1)/2} k_2^E. \quad (8)$$

Следует отметить, что в предложенном нами уравнении перекрестной корреляции учет влияния растворителя на константу скорости реакции не ограничен лишь рядом его физико-химических свойств (как, например, в известном уравнении Пальма-Копеля), но также включает сольватацию функциональных групп реагентов. Поэтому оно лишено недостатков других уравнений, основанных на принципе ЛСЭ. Количество констант скорости арен-

сульфонилирования ароматических аминов хлорангидридами ароматических сульфокислот, которые можно рассчитать по уравнению (5), составляет десятки тысяч, а диапазон изменения k при варьировании условий охватывает не менее пяти порядков. Существенным достоинством уравнения (5) является его применимость для прогнозирования кинетики реакции (1) в многокомпонентных растворителях.

Параметр растворителя S может рассматриваться в качестве дескриптора межмолекулярных взаимодействий и вместе с константами Гаммета использоваться для предсказания констант скоростей реакций с участием ароматических соединений. Справедливость такого подхода была подтверждена нами для реакции аренкарбогидразидов с хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот, для расчета lgk которой получено трехпараметровое корреляционное уравнение, обладающее хорошими прогностическими свойствами.

В разделе 3.2.2 обсуждаются сольватационные эффекты в кинетике аренсульфонилирования ароматических аминов в водно-органических средах. Проанализированы представленные в литературе данные, касающиеся особенностей структуры и свойств вовлеченных в кинетическое исследование систем вода – неэлектролит: вода – пропан-2-ол, вода – 1,4-диоксан, вода – ацетонитрил и др. Влияние этих растворителей на скорость реакции (1) изучено с помощью кондуктометрического метода на примере реакции анилина с 4-нитробензолсульфонилхлоридом (НБСХ) (табл. 5).

Таблица 5. Значения константы скорости аренсульфонилирования анилина 4-НБСХ в водно-органических средах

ω_{H_2O} , масс. %	X_2 , мол. доля*	$k_{298} \cdot 10$, л моль ⁻¹ с ⁻¹	ω_{H_2O} , масс. %	X_2 , мол. доля*	$k_{298} \cdot 10$, л моль ⁻¹ с ⁻¹
Растворитель: вода – 1,4-диоксан					
0	0	0.002**	50.0	0.17	22.8 ± 1.7
30.0	0.32	6.11 ± 0.06	60.1	0.12	41.2 ± 4.6
40.0	0.24	11.5 ± 0.4			
Растворитель: вода – ацетонитрил					
0	0	0.80 ± 0.04	19.9	0.64	4.65 ± 0.07
5.0	0.89	2.28 ± 0.02	40.0	0.40	6.91 ± 0.25
10.0	0.80	3.28 ± 0.02	60.4	0.22	7.95 ± 0.33
Растворитель: вода – пропан-2-ол					
0	0	2.50 ± 0.20	33.7	0.37	4.14 ± 0.02
5.2	0.84	2.60 ± 0.04	61.8	0.16	11.3 ± 0.1
9.8	0.74	2.72 ± 0.05	71.8	0.11	24.3 ± 0.2
16.6	0.60	3.53 ± 0.02			

* Указана мольная доля второго компонента растворителя.

** Оценена по литературным данным.

Установлено, что с увеличением доли воды во всех изученных бинарных системах наблюдается монотонный рост константы скорости ацилирования ани-

лина. Такой характер изменения k в области средних концентраций неэлектролита в воде вполне закономерен, т. к. большинство физико-химических свойств данных растворителей монотонно изменяется в этом интервале составов. На основании кинетических данных (табл. 5) путем решения системы дифференциальных уравнений (9,10) методом Рунге–Кутты 4-го порядка был выполнен расчёт выхода продукта аренсульфонилирования (α_{ac}) и 4-нитробензолсульфокислоты (α_z), образующейся в ходе побочной реакции гидролиза хлорангидрида в водно-органических растворителях (k_z – константа скорости гидролиза сульфонилхлорида, с^{-1}). Установлено, что при начальных концентрациях реагентов 0.5 – 1 моль·л⁻¹ изученные водно-органические растворители с содержанием воды свыше 30 масс. % могут быть использованы для синтеза 4-нитробензолсульфанилида с выходом 98 – 99.8 %.

В разделе 3.3 представлены результаты впервые проведенного исследования реакционной способности 1- и 2-нафталинсульфонилхлоридов (НСХ), а также 1,5-, 2,6- и 2,7-нафталиндисульфонилхлоридов (НДСХ) в реакции с анилином в смесях пропан-2-ола с метилэтилкетонем и ацетонитрилом (табл. 6).

Таблица 6. Значения констант скоростей аренсульфонилирования анилина НСХ и НДСХ в бинарных органических растворителях

X ^{••} , мол. доля	$k_{298} \cdot 10^2, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$		
	<i>Растворитель: пропан-2-ол–метилэтилкетон</i>		
	1-НСХ	2-НСХ	1,5-НДСХ
0	0.071 ± 0.001	0.26 ± 0.01	0.50 ± 0.01
0.29	0.074 ± 0.001	0.27 ± 0.05	0.66 ± 0.02
0.48	0.30 ± 0.02	0.69 ± 0.07	1.05 ± 0.31
0.77	0.61 ± 0.09	1.59 ± 0.04	1.60 ± 0.11
1	1.27 ± 0.01	4.85 ± 0.20	—
	<i>Растворитель: пропан-2-ол–ацетонитрил</i>		
	2,6-НДСХ	2,7-НДСХ	1,5-НДСХ
0	5.08 ± 0.07	4.66 ± 0.04	4.64 ± 0.31
0.14	7.80 ± 0.11	7.78 ± 0.15	7.75 ± 0.34
0.31	10.39 ± 0.22	10.26 ± 0.15	9.44 ± 0.19
0.51	11.66 ± 0.16	10.66 ± 0.14	9.88 ± 0.18
0.73	15.74 ± 0.36	12.33 ± 0.17	10.60 ± 0.34
1	16.20 ± 0.17	18.44 ± 0.64	—

* В расчете на одну сульфонилхлоридную группу.

** Приведена мольная доля пропан-2-ола.

*** Экспериментальное определение k было затруднено в связи с малой растворимостью 1,5-нафталиндисульфонилхлорида в пропан-2-оле.

Отмечается более высокая реакционная способность нафталинсульфонилхлоридов по сравнению с бензолсульфонилхлоридом в реакции с анилином и приблизительно одинаковая передача электронных эффектов заместителей в положении 1,5 нафталинового скелета и 1,4 в случае дисульфонилхлорида бензола. Отношение k реакции анилина с 1,5-НДСХ к k реакции с участием 1-НСХ равно ~ 7 , такое же отношение констант скорости наблюдается в случае 1,4-бензолдисульфонилхлорида и бензолсульфонилхлорида. Исследование температурной зависимости константы скорости реакции анилина с 1,5-НДСХ и 2,7-НДСХ в растворителе пропан-2-ол (0.73 м. д.) – ацетонитрил показало, что активационные параметры этих реакций в пределах ошибок их определения приблизительно одинаковы: $E_a = (43 \pm 6)$ и (42 ± 7) кДж·моль⁻¹, $-\Delta S^\ddagger = (126 \pm 18)$ и (131 ± 20) Дж·моль⁻¹·К⁻¹ соответственно. Это указывает на единый механизм взаимодействия анилина с рассматриваемыми НДСХ.

Параллельно с кинетическим экспериментом было проведено теоретическое изучение энергетических и электронных параметров молекул НСХ и НДСХ на основе неэмпирических квантовохимических расчетов методом HF/6-31G**. Установлено, что наибольший вклад в НСМО хлорангидридов и дихлорангидридов сульфоновых кислот нафталинового ряда вносят $3s$ - и $3p_z$ -орбитали атома серы. Получена удовлетворительная корреляция между $\lg k$ аренсульфонилирования анилина НДСХ и НДСХ в пропан-2-оле и абсолютными величинами вкладов $3s$ - и $3p_z$ -орбиталей атома серы в соответствующие НСМО.

Наряду с НДСХ, впервые исследованы двудерные мостиковые дисульфонилхлориды в качестве ацилирующих агентов в реакции с анилином в ацетонитриле (раздел 3.4). Кинетические характеристики данных процессов представлены в табл. 7.

Таблица 7. Значения констант скоростей и активационные параметры реакции анилина с двудерными мостиковыми дисульфонилхлоридами в ацетонитриле

Аренсульфонирующий агент	$k_{298} \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	E_a , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
4,4'-Дифенил-дисульфонилхлорид	2.65 ± 0.06	32 ± 2	176 ± 6
4,4'-Дифенилоксид-дисульфонилхлорид	1.12 ± 0.04	33 ± 2	179 ± 7
4,4'-Дифенилсульфид-дисульфонилхлорид	1.56 ± 0.03	31 ± 2	184 ± 6
4,4'-Дифенилметан-дисульфонилхлорид	0.90 ± 0.02	32 ± 2	184 ± 6
3,3'-Дифенилсульфон-дисульфонилхлорид	7.14 ± 0.15	37 ± 2	152 ± 7
4,4'-Дихлор-3,3'-дифенил-сульфондисульфонилхлорид	7.51 ± 0.26	39 ± 3	144 ± 10

* В расчете на одну сульфонилхлоридную группу.

Установлено, что константа скорости взаимодействия анилина с 4,4'-дифенилметандисульфонилхлоридом близка по величине к константе скорости реакции анилина с бензолсульфонилхлоридом в ацетонитриле, а константы скоростей аминолита остальных мостиковых дисульфонилхлоридов существенно выше. Введение дополнительных заместителей (Cl) в положения 4 и 4' бензольных ядер 3,3'-дифенилсульфондисульфонилхлорида не оказывает существенного влияния на скорость реакции. Особый интерес с точки зрения синтеза полимеров представляют реакции между дихлорангидридами ароматических дисульфоновых кислот и ароматическими диаминами. В связи с этим в работе обобщены результаты представленных в литературе и выполненных нами кинетических исследований реакций ацильного переноса с участием диаминов и дисульфонилхлоридов в неводных средах, а также рассмотрена кинетика первых стадий поликонденсации этих соединений. Константы скоростей первых стадий взаимодействия бифункциональных соединений k_1-k_4 были рассчитаны с использованием корреляционного уравнения (5). В качестве примера на рис. 2 представлены опытные и расчетные кинетические кривые для реакций между монофункциональным (А) и бифункциональным (В) соединениями.

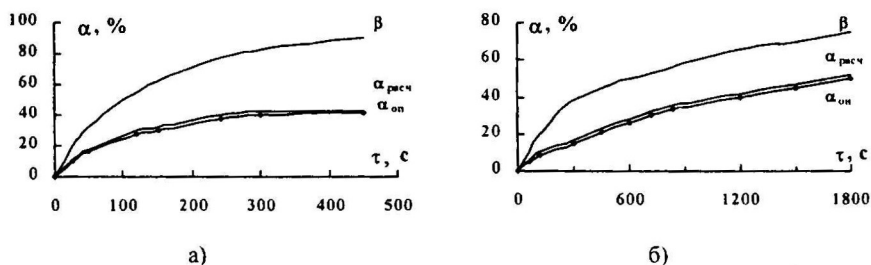


Рис. 2. Опытные и расчетные кинетические кривые ($\alpha = 1 - c_A/c_A^0$; $\beta = 1 - c_B/c_B^0$) реакции: а) $4\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4'}$ + $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$; растворитель: пропан-2-ол; $c^0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$; 298 К; $k_1 = 0.757$, $k_2 = 0.102$ (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$); б) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ + $4\text{-ClO}_2\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl-4'}$; растворитель: пропан-2-ол; $c^0 = 5 \cdot 10^{-3}$ моль·л $^{-1}$; 298 К; $k_1 = 0.121$, $k_2 = 0.060$ (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$).

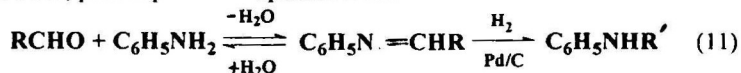
Для реакции между двумя бифункциональными соединениями: $4\text{-H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2\text{-4'}$ + $4\text{-ClO}_2\text{S-C}_6\text{H}_4\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl-4'}$ по уравнению (5) был выполнен прогноз констант скоростей первых четырех стадий поликонденсации: $k_1 = 0.459$, $k_2 = 0.230$, $k_3 = 0.068$, $k_4 = 0.033$ (л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$) (растворитель – пропан-2-ол, 298 К); и получено хорошее согласие опытных и расчетных кинетических данных. Следовательно, корреляционное уравнение (5) можно использовать для прогнозирования констант скоростей реакций с участием бифункциональных соединений – диаминов и дисульфонилхлоридов.

Глава 4. Аренсульфонилирование вторичных N-алкилированных ароматических аминов. Доказана возможность совмещения синтеза N-алкилированных аренаминов с получением их сульфонильных производных, пред-

ставлены и обсуждены результаты систематического исследования кинетических закономерностей аренсульфонилирования жирноароматических аминов хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот. Кроме того, на основе экспериментального изучения скорости реакции смешанных аминов с аренсульфонилхлоридами обсуждаются возможности прогнозирования ее кинетики с использованием дескрипторов различных уровней. Показано, что QSPR-подход позволяет получить модели с хорошими прогностическими свойствами, применяя как дескрипторы межмолекулярных взаимодействий, так и дескрипторы электронной структуры молекул реагентов.

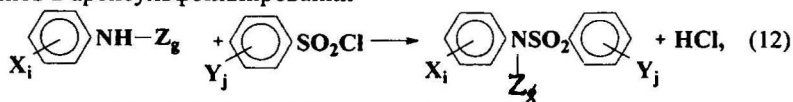
В разделе 4.1 представлен обзор литературы по реакционной способности *N*-алкилированных анилинов в ацилировании. Показано, что имеющиеся данные весьма немногочисленны и охватывают узкий круг ацилирующих агентов: уксусный ангидрид, диметилхлорфосфат, ароилхлориды и алкилхлорформиаты.

В разделе 4.2 обсуждены возможности совмещения синтеза *N*-алкилированных аренаминов с получением их сульфонильных производных. Анализ методов синтеза аминов разных классов показал, что наиболее перспективным из них является каталитическое гидрогенизационное аминирование кислородсодержащих соединений (альдегидов, кетонов, спиртов) азотсодержащими – (аммиаком, аминами, нитросоединениями и продуктами их неполного восстановления). К несомненным достоинствам этого метода относятся его универсальность, экологическая безопасность, возможность целенаправленного получения аминов нужного строения с высоким выходом, небольшие энергетические затраты и др. С целью получения ряда *N*-алкилированных анилинов проведено гидрогенизационное аминирование изобутанала, гептала, октала, 2-метилвалерианового, изовалерианового и 2-этилбутиральдегидов анином в присутствии катализатора Pd/C в мягких условиях: p_{H_2} 0.1 МПа, 318 К, растворитель – пропан-2-ол.



Изучение кинетики аренсульфонилирования синтезированных аминов и сопоставление полученных результатов с кинетическими данными для соответствующих коммерчески доступных *N*-алкиланилинов (фирмы «Aldrich» квалификация «х.ч.») позволило сделать вывод о целесообразности совмещения синтеза вторичных жирноароматических аминов с получением их сульфонильных производных. При этом не нужно выделять и дополнительно очищать амин, что позволяет сократить число стадий получения соответствующих сульфамидов. Проведено каталитическое гидроаминирование изомасляного альдегида монозамещенными в бензольном кольце анилинами, получен набор *N*-изобутиланилинов, вовлеченных в дальнейшем в кинетическое исследование.

В разделах 4.3 и 4.4 представлены и обсуждены результаты систематических исследований реакционной способности вторичных жирноароматических аминов в аренсульфонилировании



где $\text{X}_i = 3\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 3\text{-C}_2\text{H}_5, 4\text{-C}_2\text{H}_5, \text{H}, 3\text{-COOCH}_3, 4\text{-COOCH}_3, 4\text{-COOC}_2\text{H}_5$; $\text{Y}_j = 4\text{-CH}_3, \text{H}, 4\text{-Br}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$; $\text{Z}_g = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, i\text{-C}_4\text{H}_9, (3\text{-CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9, (2\text{-CH}_3)\text{C}_5\text{H}_{11}, (2\text{-C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_8\text{H}_{17}$. Показано, что на скорость аренсульфонилирования *N*-алкилированных ароматических аминов хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот влияет целый ряд факторов: природа заместителей в ароматических кольцах аминов (X_i) и сульфонилахлоридов (Y_j), строение и объём алкильного радикала в аминогруппе нуклеофила (Z_g), температура, природа и состав растворителя.

Экспериментально установлен факт снижения реакционной способности *N*-изобутиланилинов по сравнению с соответствующими анилинами. Несмотря на то, что основность *N*-изобутиланилина ($\text{pK}_a = 5.43$) существенно выше, чем анилина ($\text{pK}_a = 4.60$), константа скорости его аренсульфонилирования в 30 раз меньше, чем в случае анилина. Ранее аналогичная тенденция была обнаружена в работах Савеловой В. А. для реакции *N*-метиланилина с *n*-нитробензолсульфонилбромидом в бензоле. На основе анализа выполненных нами исследований и данных литературы сделан вывод о том, что экранирование реакционного центра амина алкильным радикалом создает стерические затруднения для аренсульфонилирования, вследствие чего уменьшается реакционная способность жирноароматических аминов по сравнению с ароматическими.

Реакционная способность вторичных жирноароматических аминов в аренсульфонилировании существенно зависит от пространственного окружения реакционного центра: чем более разветвлен алкильный фрагмент молекулы амина и чем выше его молярная масса, тем ниже константа скорости аренсульфонилирования (табл. 8). Зависимости $\lg k$ от стерических постоянных E_S^0 и E_S алкильных заместителей в аминогруппе близки к линейным (рис. 3).

В реакции *N*-алкилированных анилинов с 3-НБСХ в пропан-2-оле обнаружен компенсационный эффект. Вычисленная по данным табл. 8 изокINETическая температура составляет $323 \pm 15 \text{ K}$ ($r = 0.990$). Полученное изокINETическое соотношение указывает на единый механизм аренсульфонилирования исследованных *N*-алкилированных анилинов.

Влияние заместителя в бензольном кольце *N*-изобутиланилина на кинетику его взаимодействия с 3-нитробензолсульфонилхлоридом (НБСХ) удовлетворительно описывается уравнением Гаммета

$$\lg k = (-1.87 \pm 0.11) - (1.36 \pm 0.11)\sigma^-, \quad r=0.97, s=0.13, n=8 \quad (13)$$

где σ^- – постоянная заместителя в анилине, учитывающая эффект сопряжения заместителя с реакционным центром; растворитель – пропан-2-ол; $T = 298\text{ K}$.

Таблица 8. Кинетические характеристики реакции *N*-алкилированных анилинов с 3-НБСХ в пропан-2-оле

Алкильный фрагмент	$k_{298} \cdot 10^2$, л моль ⁻¹ с ⁻¹	ΔH^\ddagger , кДж·моль ⁻¹	$-\Delta S^\ddagger$, Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹
CH ₃	7.03 ± 0.02	22 ± 3	193 ± 12
C ₂ H ₅	5.02 ± 0.01	24 ± 6	188 ± 22
i-C ₃ H ₇	0.25 ± 0.01	35 ± 4	178 ± 15
C ₄ H ₉	3.21 ± 0.02	20 ± 2	207 ± 6
i-C ₄ H ₉	0.81 ± 0.02	39 ± 4	171 ± 15
(3-CH ₃)C ₄ H ₉	1.98 ± 0.03	15 ± 1	226 ± 5
(2-CH ₃)C ₅ H ₁₁	0.86 ± 0.01	14 ± 2	237 ± 8
(2-C ₂ H ₅)C ₄ H ₉	0.98 ± 0.01	26 ± 5	197 ± 21
C ₇ H ₁₅	1.15 ± 0.01	17 ± 1	226 ± 5
C ₈ H ₁₇	1.46 ± 0.02	17 ± 4	223 ± 17

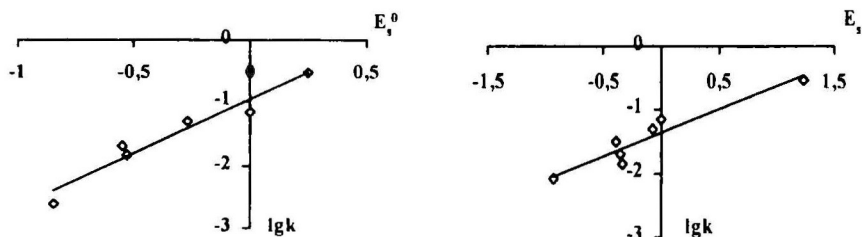


Рис. 3. Зависимости lgk реакций *N*-алкиланилинов ($C_6H_5NHZ_g$) с 3-НБСХ в пропан-2-оле от стерических констант E_s^0 и E_s ; 298 K

С целью установления влияния структуры ароматического сульфонилхлорида на скорость реакции (12) была изучена кинетика аренсульфонилирования *N*-метил-, *N*-этил-, *N*-бутил-, *N*-изобутил- и 4-метил-*N*-изобутиланилинов монозамещенными бензолсульфонилхлоридами в пропан-2-оле. Показано, что для этих реакционных серий справедливо уравнение Гаммета, чувствительность реакций к структуре аренсульфонилирующего агента ($\rho = 0.8 - 1.1$) близка по величине к значению ρ реакции с участием ароматических аминов.

Полученные для реакции (12) кинетические данные позволили провести направленный поиск дескрипторов реакционной способности аминов в данной реакционной серии. Удовлетворительными оказались корреляции между lgk взаимодействия замещенных в бензольном кольце *N*-изобутиланилинов с

3-НБСХ в пропан-2-оле и вкладом $2p_z$ -орбитали атома азота в ВЗМО амина и заселенностью (φ_{2pz}) этой АО (14), а также $E_{ВЗМО}$ *N*-изобутиланилинов (15)

$$lgk = (33.6 \pm 5.8) - (17.1 \pm 3.7) C_{2pz} - (15.9 \pm 4.0) \varphi_{2pz}, r=0.961, s=0.141, n=8; \quad (14)$$

$$lgk = (19.8 \pm 2.9) + (2.6 \pm 0.3) E_{ВЗМО}, r=0.944, s=0.169, n=8. \quad (15)$$

Для реакции аминов $C_6H_4NHZ_g$, имеющих в аминогруппе алкильный радикал нормального строения, с 3-НБСХ в пропан-2-оле получена удовлетворительная корреляция между lgk и величиной относительной заселенности $2p_z$ -орбитали атома азота (16). Согласно литературным данным, этот дескриптор имеет определенный физический смысл: он характеризует перераспределение π -электронной плотности в ароматических соединениях при введении заместителей в реакционный центр, непосредственно связанный с бензольным кольцом.

$$lgk = -(4.3 \pm 0.4) + (3.6 \pm 0.5) \varphi_{2pz}(Z_g)/\varphi_{2pz}(H), r=0.957, s=0.148, n=6, \quad (16)$$

где $\varphi_{2pz}(Z_g)$ – заселенность $2p_z$ -орбитали атома азота в амине $C_6H_4NHZ_g$, $\varphi_{2pz}(H)$ – заселенность этой АО в анилине.

В разделе 4.4 обсуждаются эффекты сольватации в аренсульфониловании вторичных жирноароматических аминов. Показано, что в большинстве органических растворителей величины констант скоростей реакции *N*-метиланилина с БСХ невелики (даже в *N,N*-ДМФА $k = 1.32 \cdot 10^{-1}$, л·моль⁻¹·с⁻¹). Использование в качестве реакционной среды водно-спиртовых систем приводит лишь к небольшому росту констант скоростей аренсульфонилования *N*-алкилированных анилинов по сравнению с k в неводных растворителях: добавление воды к спиртам (до $\omega_{H_2O} = 60$ масс.%) позволяет добиться не более чем пятикратного увеличения константы скорости реакции (табл. 9).

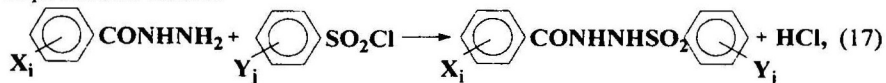
Таблица 9. Значения констант скоростей аренсульфонилования *N*-алкилированных анилинов 3-НБСХ в водно-спиртовых растворителях

ω_{H_2O} , масс. %	$k_{298} \cdot 10^2$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹					
	Растворитель: вода–этанол			Растворитель: вода–пропан-2-ол		
	X_{H_2O} , м.д.	<i>N</i> -метил- анилин	<i>N</i> -этил- анилин	X_{H_2O} , м.д.	<i>N</i> -этил- анилин	<i>N</i> -бутил- анилин
0	0	–	–	0	5.00±0.01	3.21±0.02
5	0.12	16.40±0.02	11.40±0.60	0.15	–	5.21±0.04
10	0.22	20.00±0.13	15.30±0.20	0.27	10.60±0.03	7.45±0.04
15	0.31	34.05±0.15	21.20±0.60	0.37	–	9.45±0.04
20	0.39	37.50±0.15	28.10±0.20	0.45	16.02±0.01	11.20±0.08
25	–	–	–	0.53	–	13.10±0.25
30	0.52	41.50±0.35	41.20±0.80	0.59	21.50±0.06	15.20±0.25
40	0.63	43.50±0.44	55.70±0.60	–	–	–
50	0.72	53.80±0.60	–	–	–	–
60	0.79	85.50±0.60	–	–	–	–

Расчет выхода продуктов ацилирования аминов и количества 3-нитробензолсульфоновой кислоты, образующейся в ходе побочной реакции – гидролиза сульфонилхлорида, показал, что при начальной концентрации реагентов $0.5 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ системы вода – этанол и вода – пропан-2-ол можно использовать для синтеза целевых продуктов с выходом 95 – 99 %.

Глава 5. Реакционная способность аренкарбогидразидов в реакции с хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот. Реакциям ацильного переноса с участием гидразидов ароматических карбоновых кислот в литературе уделено довольно много внимания, однако, аренсульфонилирование этого класса аминсоединений изучено не было. В разделе 5.1 систематизированы представленные в литературе кинетические данные, и обсуждена «аномально» высокая реакционная способность аренкарбогидразидов по сравнению с другими нуклеофилами близкой основности (например, аренаминами) в реакциях ацилирования производными ароматических карбоновых кислот (ангидридами и хлорангидридами), уксусным ангидридом, изоцианатами и хлорформиатами. Усиление нуклеофильных свойств реакционного центра гидразидов (атома азота первичной аминогруппы) под воздействием неподеленной пары электронов смежного с ним атома азота вторичной аминогруппы в литературе принято называть α -эффектом. Анализ проявления α -эффекта в реакции аренкарбогидразидов с бензолсульфонилхлоридами и родственными им соединениями ранее не проводился.

Раздел 5.2 посвящен рассмотрению влияния структуры реагентов и эффектов среды на скорость аренсульфонилирования гидразидов ароматических карбоновых кислот



где $\text{X}_i = 4\text{-OCH}_3, 4\text{-CH}_3, \text{H}, 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 3\text{-NO}_2$; $\text{Y}_j = 4\text{-CH}_3, \text{H}, 3\text{-NO}_2, 4\text{-NO}_2$. В качестве среды выбраны различные по природе полярные растворители: циклический эфир, нитрил, спирты нормального и разветвленного строения. На основе кинетических данных рассчитаны отношения константы скорости аренсульфонилирования бензгидразида БСХ к константе скорости реакции анилина с БСХ. Эти величины составили: в *n*-пентаноле – 0.05, в ацетонитриле – 0.08, в пропан-2-оле – 0.28, в *n*-бутаноле – 0.69. Таким образом, экспериментально установлено отсутствие α -эффекта в случае реакции бензгидразида и его замещенных с аренсульфонилхлоридами, в отличие от реакции бензгидразида с бензоилхлоридом, в которой α -эффект четко проявляется. Только при использовании в качестве ацилирующих агентов дисульфонилхлоридов нафталинового ряда (1,5-, 2,6- и 2,7-изомеров) в бинарном растворителе пропан-2-ол – ацетонитрил α -эффект проявился в незначительной степени. Отношение констант скоростей реакций с участием бензгидразида к соответст-

вующим k аренсульфонилирования анилина варьировалось в интервале 2–12 в зависимости от состава среды.

Для количественного учета влияния среды и строения реагентов на константу скорости реакции (17) нами был применен рассмотренный выше подход (см. раздел 3.1). В качестве стандартного растворителя был выбран пропан-2-ол. В тренировочную выборку вошли 43 константы скорости реакции (17), объем контрольной выборки составил 10 значений k . Получено уравнение (18)

$$\lg k = -(2.20 \pm 0.02) - (0.80 \pm 0.15)\sigma^- + (1.10 \pm 0.04)\sigma + (1.09 \pm 0.03)S - (1.06 \pm 0.18)\sigma^-S + (0.55 \pm 0.29)\sigma S; r = 0.989. \quad (18)$$

Среднее отклонение экспериментальных величин $\lg k$ от рассчитанных по уравнению (18) не превышало 0.15 лог. ед., что говорит о хороших прогностических свойствах полученной модели.

Изучена кинетика аренсульфонилирования бензгидразида 3-НБСХ в водных растворах 1,4-диоксана, ацетонитрила и тетрагидрофурана (ТГФ), а также реакция бензгидразида с 4-НБСХ в растворителе вода – пропан-2-ол и вода – ацетонитрил с различным содержанием воды. Установлено, что наибольшее значение k наблюдается в системе вода – ацетонитрил, т. е. данный растворитель является предпочтительным для получения продуктов аренсульфонилирования гидразида бензойной кислоты. С целью определения активационных параметров ацилирования бензгидразида 3-НБСХ в водном ТГФ ($\omega_{\text{H}_2\text{O}} = 10\text{--}50$ масс.%) реакция исследована в политермических условиях (298 – 318 К). Для данной реакции характерны невысокие значения энергии активации (20 – 23 кДж·моль⁻¹), а изменения энтропии активации по абсолютной величине довольно высоки ($-\Delta S^\ddagger = 200\text{--}210$ Дж·моль⁻¹·К⁻¹), что характерно для реакций нуклеофильного замещения, проходящих через сильно упорядоченное переходное состояние. С увеличением содержания водного компонента в бинарном растворителе активационные параметры изменяются мало, в пределах ошибки их определения, что указывает на сохранение механизма рассматриваемой реакции при изменении состава среды.

В разделе 5.4 обсуждаются возможности прогнозирования констант скоростей реакции (17) на основе дескрипторов электронной структуры молекул реагентов. Показано, что QSPR-подход позволяет получить модели с хорошими прогностическими свойствами при использовании в качестве дескрипторов коэффициентов при $3s$ - и $3p_z$ -АО атомов серы в НСМО сульфонилхлоридов и дисульфонилхлоридов рядов бензола и нафталина. Квантовохимические расчеты дают основание полагать, что рассматриваемая реакция является орбитальноконтролируемой и указывают на возможность реализации S_N2 -механизма как наиболее вероятного.

Глава 6. Исследование кинетических закономерностей N -ацилирования аминокислот аренсульфонилхлоридами в водно-органических средах. Аминокислоты благодаря своей бифункциональной природе занимают особое

место в ряду аминов. В *N*-ацилировании из четырех форм аминокислот принимают участие лишь две непротонированные по аминогруппе – анионная и нейтральная. Экспериментальное изучение аминолита с участием аминокислот затруднено в связи с высокими скоростями этих реакций (по сравнению со скоростью ацилирования ароматических или жирноароматических аминов), плохой растворимостью аминокислот в большинстве органических растворителей, а также в связи с гидролизом и сольволизом ацилирующих агентов в воде и водно-органических средах. Особую трудность представляют кинетические исследования ацилирования аминокислот в средах, близких к нейтральной, т. к. в этом случае необходимо знать концентрации реакционно-способных форм аминокислот в растворителе данного состава. Поэтому надежные кинетические данные могут быть получены только в тех водно-органических средах, в которых изучена термодинамика диссоциации аминокислот. В связи с этим в разделе 6.1 обсуждаются представленные в литературе данные по термодинамике диссоциации α -аминокислот в водно-органических растворителях и их реакционной способности в *N*-ацилировании бензоилхлоридом и сложными эфирами ароматических карбоновых кислот.

В разделах 6.2 и 6.3 представлены результаты исследования реакционной способности аминокислот (АБК) и алифатических α -аминокислот (*Gly*, *DL*- α -*Ala*, *DL*-*Val*, *DL*-*Leu*, *L*-*Ile*) в аренсульфонилировании 3- и 4-НБСХ в водно-органических системах: водном 1,4-диоксане и водном пропан-2-оле. Известно, что по своим физико-химическим параметрам эти среды близки цитозолю и поэтому могут рассматриваться в качестве модельных для живых систем.

В реакции АБК с НБСХ в растворителе вода – пропан-2-ол концентрация сульфонилхлорида изменяется в ходе четырех процессов: ацилирования молекулярной и анионной форм АБК, гидролиза и алкоголиза. Первые три потока учитывались в расчете *k*, а алкоголизом НБСХ мы пренебрегали, т. к. степень превращения хлорангидрида в этой реакции не превышает 1 – 3 %. Установлено, что по реакционной способности в аренсульфонилировании 3- и 4-НБСХ в системе вода – пропан-2-ол аминокислоты располагаются в ряд: *o*-АБК < *n*-АБК < *m*-АБК. Экспериментально полученные значения *k* сопоставлены с рассчитанными по уравнению (5), обнаружено хорошее согласие между этими величинами.

Изучена кинетика аренсульфонилирования глицина 3-НБСХ в системах вода – 1,4-диоксан и вода – пропан-2-ол в широком диапазоне составов растворителей. Расчет долей анионной и молекулярной форм *Gly* в условиях эксперимента (*pH* \approx 6) показал, что доля анионной формы глицина в изученных водно-органических системах с содержанием воды более 30 масс.% превышает долю молекулярной формы в 10 – 100 раз. Согласно литературным данным для сходных реакций реакционная способность анионной формы *Gly*

существенно выше нейтральной. Поэтому в аренсульфонилировании поток с участием молекулярной формы аминокислоты не учитывался (табл. 10).

Таблица 10. Кинетические характеристики реакции глицина с 3-НБСХ в растворителях вода – 1,4-диоксан и вода – пропан-2-ол; 298 К

ω_{H_2O} , масс. %	X_2^* , м.д.	pH	$k^{**} \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹	ω_{H_2O} , масс. %	X_2 , м.д.	pH	$k \cdot 10^{-3}$, л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
Растворитель: вода – пропан-2-ол				Растворитель: вода – 1,4-диоксан			
39.8	0.31	5.97	0.80 ± 0.19	29.9	0.32	6.41	4.98 ± 0.35
50.1	0.23	5.87	2.78 ± 0.52	40.0	0.24	6.10	3.35 ± 0.20
60.2	0.17	5.75	4.87 ± 0.50	55.0	0.15	6.07	2.03 ± 0.14
70.1	0.11	5.58	12.37 ± 0.88				
80.2	0.07	5.40	32.37 ± 1.74				

* X_2 – мольная доля органического компонента растворителя.

** k – константа скорости аренсульфонилирования анионной формы *Gly*.

Установлено, что с ростом доли воды в растворителях константа скорости k изменяется монотонно: в водном диоксане уменьшается, а в системе вода – пропан-2-ол увеличивается. Такой характер зависимости объяснен особенностями сольватации глицина в изученных бинарных системах с привлечением имеющихся в литературе данных термодимических исследований этих процессов, а также результатов выполненных нами расчетов энергетических характеристик сольваток комплексов глицина с молекулами воды и 1,4-диоксана (*Diox*). Квантовохимическое моделирование комплексов *Gly*·(*H₂O*)_{*n*}, *Gly*·(*Diox*)_{*n*} (*n*=1,2) и *H₂O*·*Gly*·*Diox* в супермолекулярном приближении (HF/6-31G*) показало, что наиболее устойчивыми являются системы с двумя молекулами растворителя, в которых аминогруппа *Gly* выступает в качестве Н-донора, а атом кислорода карбонильной группы в качестве Н-акцептора (рис. 4). Рассчитанные величины длин водородных связей $r_{O...H} < 2.2 \text{ \AA}$, что указывает на сильные специфические взаимодействия между молекулой глицина и молекулами воды и 1,4-диоксана.

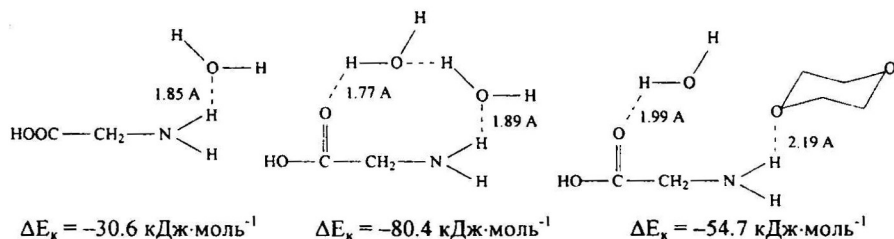


Рис. 4. Структура сольваток комплексов глицина с молекулами воды и 1,4-диоксана (ΔE_k – энергия образования комплекса, рассчитанная как разность полной энергии комплекса (E_{total}) и полных энергий образующих его изолированных молекул)

Исследования кинетики аренсульфонирования алифатических α -аминокислот 3-НБСХ в системе вода – 1,4-диоксан с содержанием воды 30, 40 и 55 масс.% показали, что по реакционной способности они располагаются в ряд $Gly > DL-Val > L-Ile > DL-Leu > DL-\alpha-Ala$. Важным фактором, определяющим реакционную способность α -аминокислот в ацилировании, является их основность. Причиной снижения скорости аренсульфонирования аланина по сравнению с другими аминокислотами, по нашему мнению, служат стерические препятствия, создаваемые метильной группой в α -положении к аминогруппе, при образовании переходного состояния.

В разделе 6.4 проведено квантовохимическое моделирование механизма газофазного аренсульфонирования глицина хлорангидридом бензолсульфокислоты. Проанализировано три возможных направления атаки (фронтальное, аксиальное и тыловое) молекулы глицина, которая в указанной реакции является нуклеофилом, на реакционный центр – сульфонилхлоридную группу (см. рис. 5) в супермолекулярном приближении. При реализации фронтальной атаки (A_1) нуклеофил атакует со стороны атома хлора, под углом $\approx 90^\circ$ к связи $S-C_{аром}$ сульфонилхлорида, в случае аксиальной (A_2) – атом азота молекулы аминокислоты лежит на оси связи $S-C_{аром}$, при тыловой атаке (A_3) угол $\angle NSC_{аром}$ составляет 90° , т. е. глицин подходит к сульфонилхлориду со стороны, противоположной атому хлора.

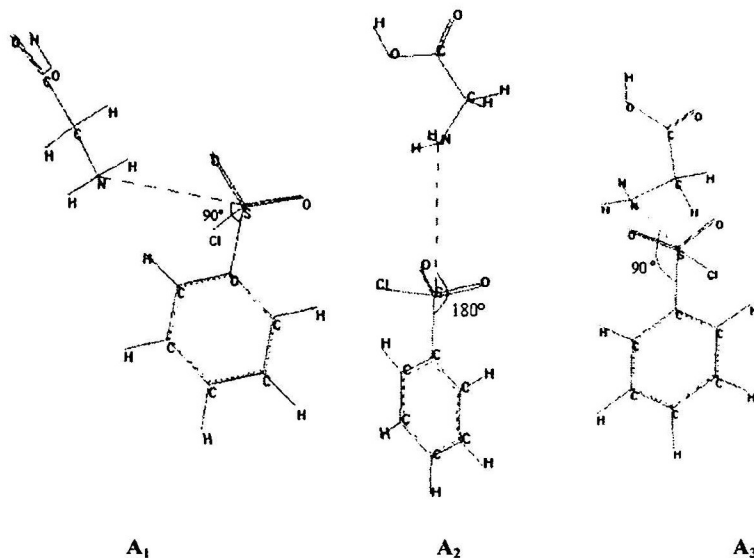


Рис. 5. Стартовые конфигурации молекул реагентов для расчета возможных направлений атаки нуклеофила (A_1 – фронтального, A_2 – аксиального, A_3 – тылового)

Рассчитаны двумерные потенциальные кривые и трехмерные ППЭ, при построении которых варьировали соответственно одну или две внутренние координаты системы, наиболее изменяющиеся в процессе реакции. На основании результатов анализа рассчитанных ППЭ определялось положение стационарной точки, соответствующей переходному состоянию реакции, и затем проводилась оптимизация геометрии полученной структуры. В ходе предварительных вычислений было установлено, что только при использовании в качестве координаты реакции $r(\text{S-N})$ и $\angle \text{NSC}_{\text{аром}}$ на потенциальных кривых и ППЭ отсутствуют разрывы, связанные с изменением других внутренних координат системы. При проведении расчетов фиксировались угол атаки и $r(\text{S-N})$, а все остальные геометрические параметры системы полностью оптимизировались. Величину $r(\text{S-N})$ изменяли в пределах 1.6 – 4.5 Å с шагом 0.1 Å, угол атаки варьировался в интервале 90 – 270° с шагом 10°. Расчеты двумерных кривых включали не менее 30 точек, а трехмерной ППЭ – не менее 300 точек. Анализ потенциальных кривых показал, что тыловое и аксиальное направления атаки нуклеофила являются маловероятными.

Для точного установления маршрута реакции нами были проведены расчеты фрагмента трехмерной ППЭ. При этом в качестве координаты реакции использовали $r(\text{S-N})$ и угол атаки ($\angle \text{C}_{\text{Ar}} \text{SN}$), изменяющийся от 90° до 180°. Полученная ППЭ в двух проекциях представлена на рис. 6.

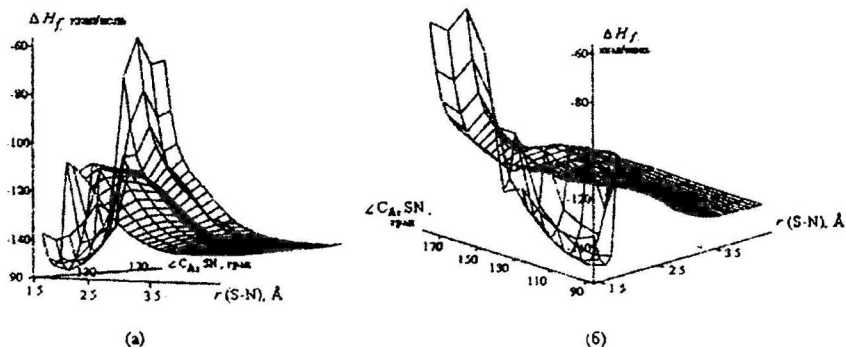


Рис. 6. Фрагмент поверхности потенциальной энергии аренсульфонилирования глицина бензолсульфонилхлоридом. (Направление атаки нуклеофила изменяется от фронтального до аксиального)

Установлено, что образование переходного состояния реакции может происходить при угле атаки нуклеофила около 100°, что соответствует фронтальной атаке. Длина связи N-S в конечном продукте составляет ≈ 1.8 Å. При увеличении угла атаки в аксиальном направлении по мере сближения реагентов наблюдается непрерывный рост потенциальной энергии системы, не ведущий к образованию продуктов.

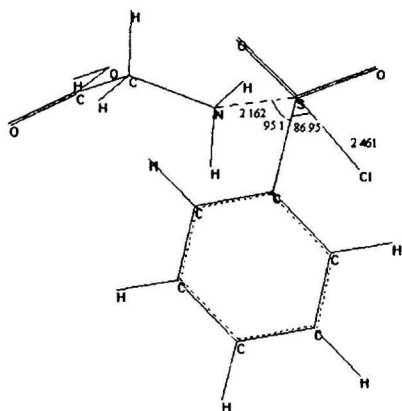


Рис. 7. Структура переходного состояния реакции глицина с хлорангидридом бензолсульфокислоты

Следовательно, наиболее вероятным направлением атаки в изучаемом газофазном процессе является фронтальное, при этом в переходном состоянии (рис. 7) $r(\text{N-S}) \approx 2.2 \text{ \AA}$. Таким образом, квантовохимическое моделирование механизма аренсульфонирования глицина БСХ в газовой фазе дает основание полагать, что данная реакция протекает по классическому $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизму без образования интермедиатов с единственным переходным состоянием, имеющим конфигурацию, близкую к тетрагональной пирамиде.

Глава 7. Экспериментальная часть. Приведены методики очистки реагентов, растворителей и вспомогательных веществ, а также описаны методы исследования скоростей реакций и расчета кинетических характеристик.

Основными методами кинетического исследования аренсульфонирования аминов производными ароматических сульфоновых кислот в индивидуальных и смешанных растворителях являлись спектрофотометрия ($\lambda = 242$ и 400 nm) и кондуктометрия. Погрешности в определении констант скоростей, как правило, не превышали $2 - 3 \%$. Эффективные величины энтальпии (ΔH^\ddagger) и энтропии активации (ΔS^\ddagger) реакций рассчитывали путем регрессионной обработки температурных зависимостей констант скоростей по уравнению Эйринга.

Расчеты структурных, энергетических и электронных характеристик всех молекул и молекулярных комплексов проводились в приближении ограниченного метода Хартри-Фока. Для проведения компьютерного моделирования полуэмпирическими и *ab initio*-методами использовали программный пакет HyperChem® 7.52. Построение моделей молекул осуществлялось с учетом имеющихся в литературе данных о геометрических характеристиках наиболее устойчивых конформеров. Оптимизация геометрии проводилась без наложения ограничений по типу симметрии. Использовался алгоритм Polak-Ribiere при норме RMS градиента 0.001 в случае расчетов полуэмпирическими методами (AM1, PM3) и 0.01 в случае *ab initio*-расчетов. Расчеты *ab initio* проводились в базисах 6-31G* (сольватоккомплексы) и 6-31G** (индивидуальные молекулы). Принадлежность структур истинным минимумам ППЭ

подтверждали вибрационным анализом по отсутствию отрицательных частот в колебательном спектре.

ИТОГИ РАБОТЫ

В результате выполненных нами систематических исследований кинетических закономерностей аренсульфонилирования аминов разных классов в полярных растворителях различной природы и состава развиты представления, сложившиеся в органической химии по проблеме реакционной способности аминов и функциональных производных ароматических сульфоновых кислот.

1. Проведены комплексные исследования реакционной способности ароматических аминов в сульфониловании хлорангидридами аренсульфоновых кислот в индивидуальных и смешанных органических растворителях, включающих двух-, трех- и четырехкомпонентные системы. Для прогнозирования константы скорости k ($\text{л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) данной реакции предложено трехпараметровое корреляционное уравнение, в котором наряду с традиционными дескрипторами межмолекулярных взаимодействий (константами заместителей Гаммета) используется эмпирический параметр растворителя S , учитывающий сольватацию функциональных групп реагентов. Количество констант скоростей аренсульфонилирования ароматических аминов, которые можно рассчитать по корреляционному уравнению, составляет десятки тысяч. Существенным достоинством уравнения является его применимость для прогнозирования кинетики рассматриваемой реакции в многокомпонентных растворителях, а также для расчета констант скоростей первых стадий поликонденсации ароматических диаминов и дисульфонилхлоридов.
2. На основе методологии QSPR и экспериментального изучения кинетики ацилирования ароматических, вторичных жирноароматических аминов и аренкарбогидразидов хлорангидридами аренсульфоновых кислот (рядов бензола и нафталина) доказана возможность прогнозирования кинетических параметров данных реакций с использованием дескрипторов межмолекулярных взаимодействий (констант заместителей Гаммета, эмпирического параметра растворителя S) и дескрипторов электронной структуры молекул реагентов (энергии граничных МО, коэффициентов при АО в ВЗМО амина и НСМО сульфонилхлорида, заселенности АО и др.). Показано, что полученные QSPR-модели обладают хорошими прогностическими свойствами и позволяют предсказывать константы скоростей реакций, диапазон изменения которых составляет от трех до пяти порядков.
3. Установлено, что на скорость аминолиза функциональных производных ароматических сульфоновых кислот оказывает существенное влияние специфическая сольватация реагентов (и в первую очередь – аминов) и переходного состояния, в то время как универсальные взаимодействия с

молекулами растворителя играют заметно меньшую роль. На основе представлений об образовании сольваток комплексов амина состава 1:1 и 1:2 получены количественные соотношения между скоростью ацилирования аренаминов и аренкарбогидразидов хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот и составом смешанного растворителя. Погрешности предсказания k по этим уравнениям не превышают 2 – 4 %.

4. Показано, что водно-органические системы могут с успехом применяться для синтеза продуктов аренсульфонилирования ароматических, жирно-ароматических аминов и аренкарбогидразидов, т. к. с ростом содержания воды в растворителях до 30 – 50 масс.% константы скоростей реакций увеличиваются в среднем в 10 – 100 раз, а выход целевого продукта достигает 95 – 99 %.
5. Впервые исследована реакционная способность двуядерных мостиковых дисульфонилхлоридов в реакции с анилином, а также реакционная способность хлорангидридов и дихлорангидридов нафталиновых сульф- и дисульфокислот в аминоллизе с участием анилина и бензгидразида. Установлено, что скорости реакций с участием этих ацилирующих агентов существенно выше, чем в случае бензолсульфонилхлорида.
6. Доказана возможность совмещения синтеза ряда *N*-алкилированных анилинов методом гидрогенизационного аминирования соответствующих альдегидов анилином в присутствии катализатора Pd/C в мягких условиях с получением их сульфонильных производных. Проведенное нами каталитическое гидроаминирование изомасляного альдегида монозамещенными в бензольном кольце анилинами позволило получить набор соответствующих *N*-изобутиланилинов и изучить их реакционную способность в аренсульфонилировании.
7. Впервые проведено систематическое изучение кинетики аренсульфонилирования жирноароматических аминов хлорангидридами ароматических сульфоновых кислот, экспериментально установлен и объяснен факт более низкой реакционной способности вторичных алкилариламинов по сравнению с первичными ароматическими аминами.
8. Исследована реакционная способность алифатических α -аминокислот в аренсульфонилировании 3-нитробензолсульфонилхлоридом в растворителях вода – 1,4-диоксан и вода – пропан-2-ол. Сравнительный анализ кинетических характеристик данной реакционной серии и ацилирования α -аминокислот бензоилхлоридом в водном диоксане показал, что при бензоилировании анионных форм аминокислот значения констант скоростей бимолекулярных реакций \approx в 100 раз выше, чем в случае аренсульфонилирования.
9. Квантовохимическое моделирование реакции глицина с бензолсульфонилхлоридом в газовой фазе показало, что реакция протекает путем фронтальной атаки молекулой глицина сульфонильного центра по клас-

сическому S_N2 -механизму без образования интермедиатов с единственным переходным состоянием.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Кинетика реакций ацильного переноса / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, А. И. Садовников, Н. В. Калинина, М. В. Ключев; под ред. Л. В. Курицына. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. - 260 с.: ил. (монография)
2. Кустова, Т. П. Стратегия выбора среды для N-ацилирования аминов / Т. П. Кустова // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). - 2006. - Т. L, № 3. - С. 156-166. (обзор)
3. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования *n*-толуидина монозамещенными бензолсульфохлоридами в бинарных органических растворителях / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1991. - Т. 34, вып. 5. - С. 33-36.
4. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина сульфохлоридами нафталинового ряда в растворителе изопропанол – метилэтилкетон / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, С. А. Зданович // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1994. - Т. 37, вып. 10-12. - С. 137-140.
5. Курицын, Л. В. Кинетический метод анализа примеси гидразина в арилгидразидах / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Е. Г. Потемина // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1995. - Т. 38, вып. 4-5. - С. 13-15.
6. Курицын, Л. В. Кинетика ацилирования анилина арилдисульфохлоридами в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, А. В. Никифоров // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1996. - Т. 39, вып. 4-5. - С. 183-184.
7. Кустова, Т. П. Влияние воды на кинетику ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в изопропанол / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, М. А. Круглова // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1997. - Т. 40, вып. 4. - С. 65-67.
8. Кустова, Т. П. Кинетика ацилирования анилина 4-нитробензолсульфохлоридом в водно-органических средах / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, А. О. Седова // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1998. - Т. 41, вып. 1. - С. 44-46.
9. Курицын, Л. В. Реакционная способность двухядерных мостиковых дисульфохлоридов в реакции с анилином в ацетонитриле / Л. В. Курицын, Т. П. Кустова, Ю. А. Москвичев, С. Э. Новиков // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 1998. Т. 41. Вып. 2. С. 51-53.
10. Кустова, Т. П. Совместное влияние строения реагентов и среды на кинетику ацилирования ариламинов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общей химии. - 1998. - Т. 68, вып. 4. - С. 642-644.

11. Кустова, Т. П. Влияние водно-органического растворителя на кинетику ацилирования арилгидразидов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общей химии. - 1999. - Т. 69, вып. 2. - С. 291-293.
12. Кустова, Т. П. Каталитическое влияние диметилсульфоксида и гексаметилфосфотриамида на кинетику ацилирования анилина 3-нитробензолсульфохлоридом / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общей химии. - 1999. - Т. 69, вып. 2. - С. 294-295.
13. Кустова, Т. П. Реакционная способность ангидрида *n*-толуолсульфокислоты в реакции с ариламинами в органических растворителях / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общей химии. - 2000. - Т. 70, вып. 3. - С. 491-492.
14. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования аренкарбогидразидов 4-нитробензолсульфохлоридом в органических средах / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын // Журн. общей химии. - 2000. - Т. 70, вып. 3. - С. 493-494.
15. Стерликова, И. О. Квантово-химический подход к анализу реакционной способности *N*-изобутиланилина и его замещенных в арилсульфонилировании / И. О. Стерликова, Т. П. Кустова, Т. Г. Волкова, М. В. Ключев // Вестник ИвГУ. Сер. Биология. Химия. Физика. Математика. - 2000. - Вып. 3. - С. 54-57.
16. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования аминокислот *m*- и *n*-нитробензолсульфохлоридами в системе вода – 2-пропанол / Т. П. Кустова, Л. В. Курицын, Л. Н. Хрипкина // Журн. общей химии. - 2001. - Т. 71, вып. 4. - С. 668-671.
17. Кустова, Т. П. Влияние растворителя на кинетику арилсульфонилирования аренкарбогидразидов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова // Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: теория, методология, практика: сб. статей. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2001. - С. 188-189.
18. Стерликова, И. О. Гидрогенизационное аминирование изобутанала некоторыми ароматическими аминами на Pd/C / И. О. Стерликова, М. В. Ключев, Т. П. Кустова // Современные проблемы биологии, химии, экологии и экологического образования: сб. статей. - Ярославль, 2001. - С. 325-327.
19. Сундеева, Н. А. Влияние растворителя вода – ацетонитрил на кинетику арилсульфонилирования бензгидразида 4-нитробензолсульфохлоридом / Н. А. Сундеева, Т. П. Кустова // Современные проблемы биологии, химии, экологии и экологического образования: сб. статей. - Ярославль, 2001. - С. 339-340.
20. Сундеева, Н. А. Влияние содержания воды в системе вода – ацетонитрил на кинетику арилсульфонилирования бензгидразида / Н. А. Сундеева, Т. П. Кустова // Вестник молодых ученых ИвГУ. - 2001. - Вып. 1. - С. 120-122.

21. Кустова, Т. П. Синтез замещенных в бензольном кольце N-изобутиланилинов и их реакционная способность в арилсульфонилировании / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова, М. В. Ключев // Журн. общей химии. - 2002. - Т. 72, вып. 8. - С. 1330-1332.
22. Кустова, Т. П. Арилсульфонилирование N-изобутиланилина и его производных: эксперимент и квантово-химические расчеты / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова, М. В. Ключев // Изв. АН. Сер. Химическая. - 2002. - Т. 51, № 12. - С. 2000-2003.
23. Кустова, Т. П. Экспериментальное и теоретическое исследование реакционной способности дисульфохлоридов нафталинового ряда в реакции с анилином / Т. П. Кустова, Н. А. Сундеева // Журн. общей химии. - 2003. - Т. 73, вып. 1. - С. 130-132.
24. Кустова, Т. П. Влияние среды и строения реагентов на кинетику арилсульфонилирования аренкарбогидразидов хлорангидридами ароматических сульфокислот / Т. П. Кустова, Н. В. Репина, Н. А. Сундеева // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 2003. - Т. 46, вып. 6. - С. 146-148.
25. Кустова, Т. П. Влияние водно-органических растворителей на кинетику арилсульфонилирования бензгидразида 3-нитробензолсульфохлоридом / Т. П. Кустова, Н. А. Сундеева // Журн. общей химии. - 2004. - Т. 74, вып. 4. - С. 664-668.
26. Кустова, Т. П. Влияние состава растворителя вода – 2-пропанол на кинетику арилсульфонилирования алкилариламинов хлорангидридом 3-нитробензолсульфокислоты / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова // Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: ИвГУ-2005: сб. статей. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2005. - С. 33-34.
27. Кустова, Т. П. Влияние растворителя на кинетику арилсульфонилирования N-алкилированных анилинов в системе вода – пропан-2-ол / Т. П. Кустова, И. О. Стерликова // Изв. АН. Сер. Химическая. - 2006. - Т. 55, № 6. - С. 937-939.
28. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования аминов хлорангидридами ароматических сульфокислот в органических и водно-органических растворителях / Т. П. Кустова // Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: ИвГУ – 2006: сб. статей. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2006. - Ч. 1. - С. 101-106.
29. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования глицина в системе вода – пропан-2-ол / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Журн. общей химии. - 2007. - Т. 77, вып. 6. - С. 951-954.
30. Кустова, Т. П. Кинетика арилсульфонилирования вторичных жирноароматических аминов в водно-спиртовых растворителях / Т. П. Кустова // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 2007. - Т. 50, вып. 9. - С. 46-49.
31. Кустова, Т. П. Арилсульфонилирование глицина, аланина и пролина: кинетический эксперимент и квантово-химический расчет / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Квантовохимические расчеты: структу-

ра и реакционная способность органических и неорганических молекул: III школа-семинар, Иваново, 14 марта 2007 г.: сб. статей. - Иваново: Иван. гос. ун-т, 2007. - С. 113-116.

32. Кустова, Т. П. Арилсульфонилирование α -аминокислот: QSAR и компьютерное моделирование механизма реакции / Т. П. Кустова, Л. Б. Кочетова, Н. Г. Щеглова // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т. 7. - Ч. 1. - С. 1759.
33. Щеглова, Н. Г. Кинетика арилсульфонилирования глицина 3-нитробензол-сульфонилхлоридом в системах вода – диоксан и вода – пропан-2-ол: сравнительный анализ / Н. Г. Щеглова, Т. П. Кустова // Вестник молодых ученых ИвГУ. - 2007. - Вып. 7. - С. 96-97.
34. Кустова, Т. П. Влияние природы и состава водно-органических растворителей на скорость арилсульфонилирования глицина / Т. П. Кустова, Н. Г. Щеглова, Л. Б. Кочетова, Н. В. Калинина // Изв. вузов. Сер. Химия и хим. технол. - 2008. - Т. 51, вып. 6. - С. 26-30.

КУСТОВА Татьяна Петровна

**АРЕНСУЛЬФОНИЛИРОВАНИЕ АМИНОВ,
АРЕНКАРБОГИДРАЗИДОВ И АМИНОКИСЛОТ:
ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ РЕАГЕНТОВ И ЭФФЕКТЫ СРЕДЫ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук**

Подписано в печать 12.05.2008.

Формат 60 × 84 ¹/₁₆. Бумага писчая. Печать плоская.

Усл. печ. л. 2.09. Уч.-изд. л. 2.03. Тираж 100 экз.

Издательство «Ивановский государственный университет»

✉ 153025 Иваново, ул. Ермака, 39

☎ (4932) 35-63-81 E-mail: publisher@ivanovo.ac.ru

